







ANTIMYCOTIC AGENT**Patent number:** WO02098430**Publication date:** 2002-12-12**Inventor:** ZELLER DIETER (DE); TROPSCH JUERGEN (DE);
SPEAKMAN JOHN-BRYAN (DE); NEUMANN PETER
(DE); HEIDENREICH HANS-PETER (DE)**Applicant:** BASF AG (DE); ZELLER DIETER (DE); TROPSCH
JUERGEN (DE); SPEAKMAN JOHN-BRYAN (DE);
NEUMANN PETER (DE); HEIDENREICH HANS-PETER
(DE)**Classification:****- international:** **A61K31/555; A61K31/555;** (IPC1-7): A61K31/555;
A61K31/28; A61K31/30; A61P31/10**- european:** A61K31/555**Application number:** WO2002EP06128 20020604**Priority number(s):** DE20011027244 20010605**Also published as:** EP1399164 (A1)
 US2005070509 (A1)
 CA2448040 (A1)
 EP1399164 (B1)**Cited documents:** GB1291460
 US4143153
 EP0803192**Report a data error here****Abstract of WO02098430**

The invention relates to a metallic salt for use in the field of pharmaceuticals, to pharmaceutical agents, which contain this metallic salt, and to the use thereof for producing a pharmaceutical agent for treating illnesses associated with mycobionts.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. Dezember 2002 (12.12.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/098430 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/555, 31/28, 31/30, A61P 31/10

(74) Anwalt: THALHAMMER, Wolfgang; Reitstötter, Kinzebach & Partner (GbR), Ludwigsplatz 4, 67059 Ludwigsplatz (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06128

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. Juni 2002 (04.06.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 27 244.8 5. Juni 2001 (05.06.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZELLER, Dieter [DE/DE]; Remlingstrasse 1A, 67346 Speyer (DE). TROP-SCH, Jürgen [DE/DE]; Im Oberen Berg 81, 67354 Römerberg (DE). SPEAKMAN, John-Bryan [GB/DE]; In den Hahndornen 7, 67273 Bobenheim (DE). NEU-MANN, Peter [DE/DE]; Poststrasse 28, 68309 Mannheim (DE). HEIDENREICH, Hans-Peter [DE/DE]; Finkenberg 40, 76547 Sinzheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ANTIMYCOTIC AGENT

(54) Bezeichnung: ANTIMYKOTIKUM

(57) Abstract: The invention relates to a metallic salt for use in the field of pharmaceuticals, to pharmaceutical agents, which contain this metallic salt, and to the use thereof for producing a pharmaceutical agent for treating illnesses associated with mycobionts.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Metallsalz zur Verwendung in der Pharmazie, pharmazeutische Mittel, welche es enthalten und die Verwendung zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Mycobionten im Zusammenhang stehen.

BEST AVAILABLE COPY

ANTIMYKOTIKUM

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Metallsalz zur Verwendung in der Pharmazie, pharmazeutische Mittel, welche es enthalten und die Verwendung zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Mycobionten im Zusammenhang
10 stehen.

Die Erfindung betrifft insbesondere die Verwendung eines Bis-(N-Organilydiazoniumdioxy)-Metallsalzes als Mittel zur Behandlung von Menschen und Tieren, die mit schädlichen Mikroorganismen, insbe-
15 sondere Mycobionten befallen sind.

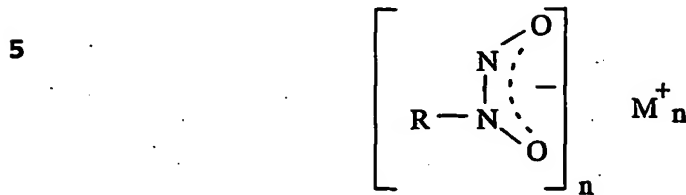
Es ist bekannt, dass Bis-(N-Organilydiazoniumdioxy)-Salze eine fungizide Wirkung haben. DT-OS 1 817 571 beschreibt beispielsweise eine Mischung aus Alkalihydroxid und einem Schwermetallsalz
20 von N-Nitroso-N-cyclohexylhydroxylamin, die in Holzschutzmitteln als Fungizid eingesetzt wird. Ferner ist aus DE 24 10 603 ein Fungizid für den Holzschutz bekannt, welches Schwermetallsalzderivate von N-Nitroso-N-cyclohexylhydroxylamin enthält.

25 Obwohl zahlreiche antimycotische Mittel bekannt, wie beispielsweise Miconazol und Clotrimazol (Canesten®, Fa. Bayer), besteht ein ständiger Bedarf an neuen antimycotischen Wirkstoffen, die neue oder breitere Wirkungsspektren aufweisen oder gegenüber Pilzen aktiv sind, die Resistenzen gegenüber bekannten antimycoti-
30 schen Mitteln entwickelt haben.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine neue pharmazeutisch aktive, insbesondere antimycotisch wirksame, Verbindung zur Verwendung als Arzneimittel zur Verfügung zu stel-
35 len, die Nachteile der herkömmlichen Mittel behebt.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass verschiedene Bis-(N-Organilydiazoniumdioxy)-Metallsalze eine starke antimycoti-
sche Wirksamkeit gegenüber Organismen besitzen, die bei Menschen
40 oder Tieren Mycosen verursachen können.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher ein Metallsalz der Formel 1:



10

wobei

R für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder Aryl steht,

15 M⁺ für ein Kationäquivalent steht, und

n für eine ganze Zahl von 1 bis 3 steht,

zur Verwendung als Arzneimittel.

20

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung umfasst der Ausdruck 'Alkyl' geradkettige und verzweigte Alkylgruppen. Vorzugsweise handelt es sich dabei um geradkettige oder verzweigte C₁-C₄-Alkylgruppen. Beispiele für Alkylgruppen sind insbesondere Methyl, Ethyl,

25 Propyl, Isopropyl, n-Butyl, 2-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, 2-Pentyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 2-Hexyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 30 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl und 1-Ethyl-2-methylpropyl.

Bei der Cycloalkylgruppe handelt es sich vorzugsweise um eine

35 C₅-C₇-Cycloalkylgruppe, wie Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

Bei der Arylgruppe handelt es sich vorzugsweise um Phenyl oder Toly.

40

M⁺ steht für ein Kationäquivalent, d. h. für ein einwertiges Kation, den einer positiven Einfachladung entsprechenden Anteil eines mehrwertigen Kations oder einer positiv geladenen metallatomhaltigen Gruppe. Beispielsweise steht M⁺ für ein Alkalimetallkation, wie z. B. Li⁺, Na⁺ oder K⁺. Geeignete zweiwertige 45 Kationen sind z. B. Cu²⁺, Zn²⁺, Ni²⁺ und Co²⁺. Geeignete dreiwertige Kationen sind z. B. Fe³⁺ und Al³⁺. Geeignete einwertige me-

3

tallatomhaltige Gruppen sind z. B. zinnhaltige Gruppen der Formel $R^a R^b R^c Sn^+$, worin R^a , R^b und R^c unabhängig voneinander für C_{1-6} -Alkylreste stehen. Bevorzugt stehen R^1 , R^2 und R^3 für Butyl, d. h. die metallatomhaltige Gruppe steht für $(C_4H_9)_3Sn^+$.

5

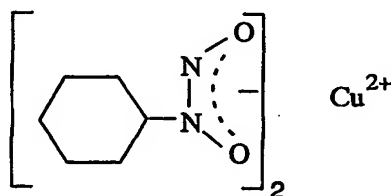
Bevorzugte Kationen sind K^+ , Cu^{2+} und Al^{3+} . Besonders bevorzugt als Metall M ist Kupfer.

Bevorzugte Reste R sind C_5 - und C_6 -Alkyl oder C_5 - und C_6 -Cycloalkylgruppen, insbesondere Cyclohexyl.

Bevorzugte Metallsalze sind N-Cyclohexyldiazeniumdioxy-Kalium und Tris-(N-Cyclohexyldiazeniumdioxy)-Aluminium.

15 Eine besonders bevorzugte Ausführungsform betrifft die erfindungsgemäße Verwendung von Bis-(N-Cyclohexyldiazeniumdioxy)-Kupfer der Formel 2:

20



25

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung der Formel 1, wie zuvor definiert, und wenigstens einen oder mehrere pharmazeutisch akzeptable(n) Träger- und/oder Zusatzstoff(e).

30

Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Mycobionten im Zusammenhang stehen, wobei man einer Person oder einem Tier, die oder das einer derartigen Behandlung bedarf, eine antimycotisch wirkende Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel 1 verabreicht.

Mycobionten, auch Pilze, Fungi oder Mycota genannt, sind eukaryotische Organismen, die unter aeroben Bedingungen wachsen und die benötigte Energie durch Oxidation organischer Substanzen gewinnen. Einige Vertreter, beispielsweise Hefen, sind fakultativ unter anaeroben Bedingungen lebensfähig, wobei die Energiegewinnung durch Gährungsprozesse erfolgt. Zu den Vertretern der Mycobionten zählen beispielsweise Hefe- oder Sprosspilze, Schimmelpilze, dimorphe Pilze und Dermatophyten.

45

Mycosen sind durch Pilze verursachte Erkrankungen, die lokal oder generalisiert auftreten können. Sie treten unter anderem bei Störungen des Immunsystems auf, z. B. bei Antibiotika- oder Cytostatikatherapien, bei der Verabreichung von Steroiden oder Hormonen, 5 nach Bestrahlungen, bei parenteraler Ernährung, bei malignen Erkrankungen, Endokrinopathien oder Immundefekten. Bei systemischen Mycosen werden bevorzugt bestimmte Organe befallen. Dermatomycosen sind beispielsweise Erkrankungen, bei denen bestimmte Pilzarten, insbesondere Dermatophyten und Hefen die Haut und/oder deren 10 Anhangsgebilde befallen. Dabei dringen die Pilze in Haut, Haare, Haarfollikel sowie Finger- oder Zehennägel ein und rufen Symptome wie Bläschenbildung, Exfoliation, Hautschrunde und Erosion hervor, meist verbunden mit Juckreiz und/oder allergischen Ekzemen. Während Dermatomycosen fast ausschließlich Haut, Haare und Nägel 15 befallen, können sich durch Hefen verursachte Mycosen auch auf Schleimhäute und innere Organe ausdehnen.

Es wurde jetzt überraschenderweise gefunden, dass die Metallsalze der Formel 1, insbesondere die Kupfersalze davon, eine starke antimycotische Wirksamkeit aufweisen. Ein Beispiel einer besonders 20 bevorzugten erfindungsgemäß verwendbaren Verbindung ist Bis-(N-Cyclohexyldiazeniumdioxy)-Kupfer. Das Wirkungsspektrum der erfindungsgemäß verwendbaren Verbindungen umfasst Hefen, Dermatophyten, Schimmelpilze, Pityrosporum ovale und biphasische Pilze. 25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können daher erfolgreich als Wirksubstanz zur Behandlung zahlreicher lokaler und systemischer Mycosen bei Mensch und Tier eingesetzt werden. Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Wirkstoffe zur Behandlung von Dermatomycosen, die durch Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophyten und anderer Trichophytonarten, Microsporum canis, Epidermophyton floccosum sowie Scopulariopsis brevicaulis hervorgerufen werden, und Candidosen, die durch Candida tropicalis, Candida albicans, Candida glabrata, Candida parapsilosis und weitere Candidaarten verursacht werden. 30

35 Erkrankungen, bei denen die erfindungsgemäßen Verbindungen eingesetzt werden können, sind beispielsweise Störungen des Immunsystems, HIV-Infektionen, AIDS, Hauterkrankungen, Erkrankungen des Atmungswegs und Rachenraums, Systeminfektionen, lokale Infektionen, 40 z. B. der Haut, Haare, oder Nägel, Schleimhautinfektionen, Otitis, Pharyngitis, Pneumonie, Pyelonephritis, Cystitis, Endocarditis, Bronchitis und Arthritis.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die ein oder mehrere erfindungsgemäße Wirkstoffe und ein 45 oder mehrere nicht-toxische, inerte pharmazeutisch geeignete Trägermaterialien und gegebenenfalls ein oder mehrere nicht-toxi-

sche, inerte pharmazeutisch geeignete Hilfsstoffe sowie ein oder mehrere nicht-toxische, inerte pharmazeutisch geeignete Zusatzstoffe enthalten.

- 5 Pharmazeutisch geeignete Materialien sind die im Bereich der Pharmazie, Lebensmitteltechnologie und angrenzenden Gebieten bekanntermaßen verwendbaren Stoffe, insbesondere die in einschlägigen Arzneibüchern gelisteten, deren Eigenschaften einer physiologischen Anwendung nicht entgegenstehen.
- 10 Die Herstellung der Bis-(N-Organoldiazeniumdioxy)-Metallsalze, die erfindungsgemäß als antimycotische Wirkstoffe eingesetzt werden, erfolgt nach herkömmlichen Verfahren, die dem Fachmann bekannt sind.
- 15 Die erfindungsgemäß verwendbaren Wirksubstanzen können beispielsweise als Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder oder Sprays formuliert sein.
- 20 Geeignete Trägermaterialien für Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate sind übliche Füll- und Streckmittel, wie Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glucose, Mannit und Kieselsäure.
- 25 Geeignete Trägermaterialien für Suppositorien, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes und Lotionen sind ausgewählt unter Wasser, hydrophilen Komponenten und hydrophoben Komponenten sowie Mischungen davon. Geeignete hydrophile Trägerkomponenten sind z. B. ein-, zwei- oder mehrwertige
- 30 Alkohole mit vorzugsweise 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, wie Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Sorbit usw. Geeignete hydrophobe Trägerkomponenten sind z. B. Öl- oder Fettkomponenten, wie Paraffin und Paraffinöle; Vaseline; natürliche Fette und Öle wie Rizinusöl, Sojaöl, Maiskeimöl, Baumwollsaatöl,
- 35 Erdnussöl, Olivenöl, Sonnenblumenöl, Sesamöl, Avocadoöl, Kakao-butter, Mandelöl, Pfirsichkernöl, Lebertran, Schweineschmalz, Walrat, Spermacetöl, Sperml, Weizenkeimöl, Macadamianussöl, Nachtkerzenöl, Jojobaöl; Fettalkohole, wie Laurylalkohol, Myristylalkohol, Cetylalkohol, Stearylalkohol, Oleylalkohol; Fettsäu-
- 40 ren wie Myristinsäure, Stearinsäure, Palmitinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure; Wachse wie Bienenwachs, Carnaubawachs, Candelillawachs, Walrat sowie Mischungen davon.

Geeignete Trägermaterialien für Puder oder Sprays sind beispielsweise
45 Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische davon. Sprays können

zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Fluorchlorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Ferner können die erfindungsgemäßen Zubereitungen ein oder mehrere nicht-toxische, inerte pharmazeutisch geeignete Hilfsstoffe enthalten. Diese können feste, halbfeste oder flüssige Materialien sein, die als Vehikel, Träger oder Medium für den Wirkstoff dienen. Beispiele geeigneter Hilfsstoffe sind Gleitmittel, Netzmittel, emulgierende und suspendierende Mittel, konservierende Mittel, Adsorptionsmittel, Antioxidantien, Antireizstoffe, Bindemittel, Chelatbildner, Emulsionsstabilisatoren, Feuchthaltemittel, Filmbildner, Gelbildner, Geruchsmaskierungsmittel, Harze, Hydrokolloide, Lösemittel, Lösungsvermittler, Lösungsverzögerer, Neutralisierungsmittel, Permeationsbeschleuniger, Pigmente, quaternäre Ammoniumverbindungen, Resorptionsbeschleuniger, Rückfettungs- und Überfettungsmittel, Salben-, Creme- oder Öl-Grundstoffe, Siliconderivate, Stabilisatoren, Sterilantien, Treibmittel, Trocknungsmittel, Trübungsmittel, Verdickungsmittel, Wachse, Weichmacher, Weißöle sowie weitere Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art. Die Zumischung der Hilfsstoffe und/oder weiterer Zusatzstoffe, wie geruchs- und/oder geschmacksverbessernder Zusätze oder Färbemittel erfolgt gewünschtenfalls in einer dem Fachmann bekannten Weise.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen oder Granulate können mit den üblichen Überzügen und Hüllen versehen sein, die gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthalten. Sie können auch in microverkapselter Form vorliegen oder so zusammengesetzt sein, dass sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltrakts, gegebenenfalls verzögert abgeben. Dabei können als Einbettungsmasse z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden.

Zur parenteralen Applikation können erfindungsgemäß verwendbare Lösungen oder Emulsionen in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen können in verschiedenen Dosierungseinheiten formuliert werden. Die Dosierungseinheiten können beispielsweise einer Einzeldosis, einem Bruchteil einer Einzeldosis oder einem Vielfachen davon entsprechen. Beispiele von Dosierungseinheiten sind ein, zwei, drei oder vier Einzeldosen oder eine halbe, drittel oder viertel Einzeldosis. Eine Einzeldosis enthält dabei vorzugsweise eine Wirkstoffmenge, die einer Tagesdosis entspricht oder der Hälfte, einem Drittel oder einem Viertel davon.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen in den oben genannten pharmazeutischen Zubereitungen sollten in einer Konzentration von etwa 0,0001 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt 0,001 bis 95 Gew.-%, speziell 0,01 bis 50 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmischung, enthalten sein. Vorteilhafterweise wird bereits bei sehr geringen Wirkstoffkonzentrationen, wie 0,00015 Gew.-%, bei verschiedenen Myco-
5 sen eine therapeutische Wirksamkeit nachgewiesen. Die Zubereitungen können neben den erfindungsgemäßen Wirkstoffen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

10

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach dem Fachmann bekannten Verfahren.

- 15 Zur vorliegenden Erfindung gehört auch ein Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Mycobionten im Zusammenhang stehen. Dabei wird einer Person oder einem Tier, die oder das einer derartigen Behandlung bedarf, eine antimycotisch wirkende Menge des erfindungsgemäßen Wirkstoffs verabreicht. Der Wirkstoff oder
20 die pharmazeutische Zubereitung kann lokal, oral, parenteral, intraperitoneal und/oder rectal verabreicht werden, vorzugsweise oral oder lokal.

- Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den oder die
25 erfindungsgemäßen Wirkstoffe bei der systemischen Verabreichung in einer Gesamtmenge von etwa 0,3 bis 80 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 3 bis 15 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden zu verabreichen. Die Wirkstoffmenge kann auf einmal verabreicht werden oder auf mehrere Einzelgaben verteilt sein. In einigen Fällen
30 kann es jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungsvorschlägen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht, der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung oder der Verabreichungsform. So kann es in manchen Fällen ausreichen, eine geringere Wirkstoffmenge einzusetzen, während
35 die oben genannte Wirkstoffmenge in anderen Fällen überschritten werden kann. Die jeweils am besten geeignetste Menge kann der Fachmann leicht ermitteln.

- Gegenstand der Erfindung ist auch ein Mittel in Form einer Handelspackung mit wenigstens einem Mittel auf Basis eines Metallsalzes, wie zuvor definiert, zusammen mit Instruktionen für die
40 therapeutische Verwendung.

- Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung eines Metallsalzes der Formel 1, wobei R für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder Aryl steht, M⁺ für ein Kationäquivalent steht, und n für eine
45 ganze Zahl von 1 bis 3 steht, zur Herstellung eines pharmazeuti-

schen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Mycobionten im Zusammenhang stehen.

Wird der erfindungsgemäße Wirkstoff als Futtermittelzusatz verwendet, kann er in üblicher Weise zusammen mit dem Futter bzw. der Futterzubereitung oder dem Trinkwasser gegeben werden.

Die Wirksamkeit des erfindungsgemäßen Wirkstoffs als antimycotisches Mittel wurde in einem in vitro-Agareinarbeitungstest untersucht. Dazu wurden verschiedene Mycobiontenproben in einem Nährmedium aus Sabouraud-Agar kultiviert und mit verschiedenen Wirkstoffmengen versetzt. Die Wirkstoffkonzentration im Medium lag im Bereich von 1 bis 100 ppm. Die Inkubationszeiten lagen zwischen 1 und 21 Tagen. Die Versuche mit Hefen des Candida-Typs zeigten eine wirksame Hemmung des Wachstums bei einer Wirkstoffkonzentration von 50 ppm und einer Inkubationszeit von 2 bis 5 Tagen. Versuche mit Dermatophytenkulturen zeigten eine wirksame Wachstumshemmung bei einer Wirkstoffkonzentration im Bereich von 15 bis 40 ppm nach einer Inkubationszeit von 1 bis 3 Wochen.

20

Beispiele

Beispiel 1:

25 Verwendung von Bis-(N-Cyclohexyldiazoniumdioxy)-Kupfer zur Wachstumshemmung verschiedener Candida-Arten

In einem Agareinarbeitungstest wurde die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindung als Mittel zur Hemmung des Wachstums verschiedener Hefetypen untersucht. Dabei wurde als Nährmedium Sabouraud-Agar verwendet. Es wurden jeweils mehrere Proben nachstehender Hefetypen getestet, welche direkt von erkrankten Patienten isoliert wurden:

- 35 a) *Candida tropicalis*
b) *Candida albicans*
c) *Candida glabrata*
d) *Candida parapsilosis*

40 Die Inokulum-Suspensionen hatten eine Dichte von 10^7 Kolonien bildende Einheiten/ml. Den Kulturen wurde Bis-(N-Cylohexyldiazoniumdioxy)-Kupfer in einer Menge zugesetzt, so dass eine Endkonzentration von 25 bzw. 50 ppm erreicht wurde. Anschließend wurden die Kulturen bei 30 °C inkubiert und das Wachstum der Isolate nach 45 einer Inkubationszeit von 2 bzw. 5 Tagen bewertet.

Bei einer Wirkstoffkonzentration von 25 ppm wurde bei allen getesteten Isolaten nach 2 und 5 Tagen Inkubationszeit ein fortschreitendes Wachstum beobachtet. Bei einer Wirkstoffkonzentration von 50 ppm hingegen blieb ein Wachstum aus.

5

Beispiel 2:

Verwendung von Bis-(N-Cyclohexyldiazeniumdioxy)-Kupfer zur Wachstumshemmung verschiedener Dermatophyten-Arten

10

In einem Agareinarbeitungstest wie in Beispiel 1 beschrieben wurde die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindung zur Hemmung des Wachstums nachstehender Dermatophyten-Kulturen untersucht. Die Wirkstoffkonzentration in den Proben betrugen 2,5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 und 50 ppm. Die Isolate wurde nach einer Inkubationszeit von 7, 14 und 21 Tagen untersucht und das Wachstum ermittelt. Die Wirkstoffkonzentrationen, bei denen eine wirksame Hemmung des Wachstums beobachtet wurde, sind in nachstehender Tabelle gezeigt.

20

Dermatophyt	Wirksame Wirkstoffkonzentration [ppm]		
	7 Tage	14 Tage	21 Tage
Trichophyton rubrum	15	15	15
25 Trichophyton mentagrophytes	30	30	30
Microsporum canis	≤ 10	15	15
Epidermophyton floccosum	15	20	20
30 Scopulariopsis brevicaulis	25	35	40

Die wirksamste Hemmung des Dermatophytenwachstums wurde nach einer Inkubationsdauer von 21 Tagen bei einer Konzentration von 15 bis 40 ppm beobachtet.

40

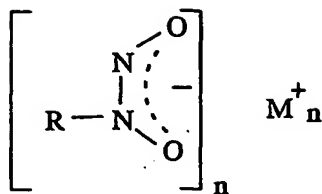
45

Patentansprüche

1. Metallsalz der Formel 1

5

10



wobei

15 R für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder Aryl steht,M⁺ für ein Kationäquivalent steht, und

n für eine ganze Zahl von 1 bis 3 steht,

20

zur Verwendung als Arzneimittel.

2. Metallsalz nach Anspruch 1, wobei M für ein zweiwertiges Metallkation aus der Gruppe aus Kupfer, Zink, Nickel und Cobalt steht.

25

3. Metallsalz nach Anspruch 2, wobei das Metallkation das Kupferkation ist.

30 4. Metallsalz nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei es sich um Bis-(N-Cyclohexyldiazeniumdioxy)-Kupfer handelt.

5. Metallsalz nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Behandlung von Krankheiten, die mit Mycobionten im Zusammenhang stehen.

35

6. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung der Formel 1, wie in Anspruch 1 definiert, und wenigstens einen oder mehrere pharmazeutisch akzeptable(n) Träger- und/oder Zusatzstoff(e).

40

45

7. Mittel in Form einer Handelspackung mit wenigstens einem Mittel auf Basis eines Metallsalzes, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, zusammen mit Instruktionen für die therapeutische Verwendung.
- 5
8. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Mycobionten im Zusammenhang stehen, wobei man einer Person oder einem Tier, die oder das einer derartigen Behandlung bedarf, eine antimycotisch wirkende Menge einer Verbindung nach Formel 1, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, verabreicht.
- 10
9. Verwendung eines Metallsalzes der Formel 1, wobei R für C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl oder Aryl steht, M^+ für ein Kationäquivalent steht, und n für eine ganze Zahl von 1 bis 3 steht, zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Mycobionten im Zusammenhang stehen.
- 15

20

25

30

35

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/06128

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/555 A61K31/28 A61K31/30 A61P31/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 1 291 460 A (XY) 4 October 1972 (1972-10-04) cited in the application the whole document	1-9
A	US 4 143 153 A (POMMER ERNST-HEINRICH ET AL) 6 March 1979 (1979-03-06) cited in the application the whole document	1-9
A	EP 0 803 192 A (NUNEZ OMAR CRISTIAN ; IANNANTUONO RUBEN FERNANDO (AR); KATZ NOA VER) 29 October 1997 (1997-10-29) the whole document	1-9



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *8* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 October 2002

Date of mailing of the international search report

11/10/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Brück, M

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/06128

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1291460	A	04-10-1972	DE 1817579 A1	09-07-1970
			AT 290828 B	25-06-1971
			BE 743944 A	30-06-1970
			CH 537699 A	15-06-1973
			CS 171210 B2	29-10-1976
			DK 127220 B	08-10-1973
			FR 2027479 A5	25-09-1970
			JP 50019602 B	08-07-1975
			NL 6919306 A ,C	02-07-1970
			SE 362207 B	03-12-1973
			US 3810767 A	14-05-1974
US 4143153	A	06-03-1979	DE 2410603 A1	18-09-1975
			AT 345540 B	25-09-1978
			AT 169675 A	15-01-1978
			AU 7807275 A	12-08-1976
			BE 826389 A1	08-09-1975
			CA 1030445 A1	02-05-1978
			CH 593774 A5	15-12-1977
			CS 190465 B2	31-05-1979
			DD 116125 A5	12-11-1975
			DK 88375 A ,B,	03-11-1975
			FI 750486 A ,B,	07-09-1975
			FR 2263083 A1	03-10-1975
			GB 1493207 A	30-11-1977
			HU 168899 B	28-08-1976
			IT 1029957 B	20-03-1979
			JP 1171031 C	17-10-1983
			JP 50121404 A	23-09-1975
			JP 58002041 B	13-01-1983
			NL 7502606 A ,B,	09-09-1975
			NO 750708 A ,B,	09-09-1975
			SE 401125 B	24-04-1978
			SE 7502359 A	08-09-1975
			YU 52875 A1	30-06-1982
			ZA 7501344 A	31-03-1976
EP 0803192	A	29-10-1997	AU 708687 B2	12-08-1999
			AU 1911997 A	30-10-1997
			CA 2203464 A1	24-10-1997
			EP 0803192 A1	29-10-1997
			JP 3127289 B2	22-01-2001
			JP 10053522 A	24-02-1998
			NZ 314640 A	24-10-1997
			US 6120785 A	19-09-2000

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61K31/555 A61K31/28 A61K31/30 A61P31/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	GB 1 291 460 A (XY) 4. Oktober 1972 (1972-10-04) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-9
A	US 4 143 153 A (POMMER ERNST-HEINRICH ET AL) 6. März 1979 (1979-03-06) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-9
A	EP 0 803 192 A (NUNEZ OMAR CRISTIAN ; IANNANTUONO RUBEN FERNANDO (AR); KATZ NOA VER) 29. Oktober 1997 (1997-10-29) das ganze Dokument	1-9



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist.

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

g Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

1. Oktober 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11/10/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Brück, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/06128

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 1291460	A	04-10-1972	DE 1817579 A1	09-07-1970
			AT 290828 B	25-06-1971
			BE 743944 A	30-06-1970
			CH 537699 A	15-06-1973
			CS 171210 B2	29-10-1976
			DK 127220 B	08-10-1973
			FR 2027479 A5	25-09-1970
			JP 50019602 B	08-07-1975
			NL 6919306 A ,C	02-07-1970
			SE 362207 B	03-12-1973
			US 3810767 A	14-05-1974
US 4143153	A	06-03-1979	DE 2410603 A1	18-09-1975
			AT 345540 B	25-09-1978
			AT 169675 A	15-01-1978
			AU 7807275 A	12-08-1976
			BE 826389 A1	08-09-1975
			CA 1030445 A1	02-05-1978
			CH 593774 A5	15-12-1977
			CS 190465 B2	31-05-1979
			DD 116125 A5	12-11-1975
			DK 88375 A ,B,	03-11-1975
			FI 750486 A ,B,	07-09-1975
			FR 2263083 A1	03-10-1975
			GB 1493207 A	30-11-1977
			HU 168899 B	28-08-1976
			IT 1029957 B	20-03-1979
			JP 1171031 C	17-10-1983
			JP 50121404 A	23-09-1975
			JP 58002041 B	13-01-1983
			NL 7502606 A ,B,	09-09-1975
			NO 750708 A ,B,	09-09-1975
			SE 401125 B	24-04-1978
			SE 7502359 A	08-09-1975
			YU 52875 A1	30-06-1982
			ZA 7501344 A	31-03-1976
EP 0803192	A	29-10-1997	AU 708687 B2	12-08-1999
			AU 1911997 A	30-10-1997
			CA 2203464 A1	24-10-1997
			EP 0803192 A1	29-10-1997
			JP 3127289 B2	22-01-2001
			JP 10053522 A	24-02-1998
			NZ 314640 A	24-10-1997
			US 6120785 A	19-09-2000